

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ІДАЛІК®
(Idalik)

Загальна характеристика:

міжнародна та назва: ідарубіцин;

основні фізико – хімічні властивості: прозора рідина червоно-оранжевого кольору;

склад: 1 мл розчину містить ідарубіцину гідрохлориду 1 мг;

допоміжні речовини: гліцерин, розчин кислоти хлористоводневої, вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні антибіотики та споріднені препарати. Антрацикліни та споріднені сполуки. Код АТС: L01D B06

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Препарат виявляє протипухлинну активність. Ідарубіцин, вбудовуючись у молекулу ДНК, взаємодіє з топоізомеразою II і виявляє інгібуєчий ефект на синтез нуклеїнових кислот.

Модифікація антрациклінової структури у положенні 4 дає в результаті сполуку з високою ліпофільністю, що приводить до збільшення швидкості проникнення препарату в клітину у порівнянні з дією доксорубіцину та даунорубіцину.

Було показано, що ідарубіцин має більш високу активність у порівнянні з активністю даунорубіцину і є ефективним засобом при лейкемії та лімфомі у мишей як при внутрішньовенному, так і при пероральному введенні. Дослідження *in vitro* на клітинах людини і миші, резистентних до антрациклінів, показали меншу перехресну резистентність ідарубіцину у порівнянні з такою доксорубіцину та даунорубіцину.

Дослідження кардіотоксичності у тварин показали, що ідарубіцин має вищий терапевтичний індекс, ніж доксорубіцин і даунорубіцин. Дослідження *in vitro* та *in vivo* на експериментальних моделях показали, що його основний метаболіт ідарубіцинол виявляє протипухлинну активність. Ідарубіцинол, який вводився щурам у тій же дозі, що й вихідний препарат, мав очевидно менш виражену кардіотоксичність, ніж ідарубіцин.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення хворим з нормальною функцією нирок і печінки ідарубіцин виводиться із системи циркуляції з кінцевою величиною $T_{1/2}$ у плазмі в діапазоні 11-25 годин і екстенсивно метаболізується в активний метаболіт ідарубіцинол, який виводиться з системи циркуляції повільніше, з $T_{1/2}$ у діапазоні 41-69 годин. Препарат виводиться з жовчю і через нирки, головним чином у формі ідарубіцинолу. Дослідження концентрації препарату в клітинах (ядровмісні клітини крові і кісткового мозку) показали, що пікові концентрації ідарубіцину в клітинах досягаються через декілька хвилин після ін'єкції. Концентрації ідарубіцину та ідарубіцинолу в ядровмісних клітинах крові і кісткового мозку у сотні разів вищі за концентрації в плазмі.

Швидкість зниження рівня ідарубіцину в плазмі і клітинах майже однакова з кінцевим періодом напіврозпаду і дорівнює приблизно 15 годинам.

Кінцевий період напіврозпаду ідарубіцинолу в клітинах становив близько 72 годин.

Препарат має антимітотичну та цитотоксичну дію.

Показання для застосування. Застосовується для досягнення ремісії у дорослих, хворих на гостру нелімфоцитарну лейкемію (ГНЛЛ), як при первинному звертанні, так і у пацієнтів з рецидивом або при тяжких формах перебігу хвороби.

При гострому лімфолейкозі (ГЛЛ) застосовується для допоміжної терапії у дорослих і дітей.

Спосіб застосування та дози. ІДАЛІК® слід вводити тільки внутрішньовенно! Препарат повинен вводитися струминно, з 0,9% розчином натрію хлориду, протягом 5-10 хвилин. Попередньо слід впевнитися, що голка вірно введена у вену. Ця методика дає змогу звести до мінімуму ризик тромбозу і перивенозного крововиливу, які можуть призвести до виникнення тяжких форм целюліту або некрозу. Склероз вен може мати місце внаслідок ін'єкцій в невеликі вени або повторних ін'єкцій в одну й ту саму вену. Доза звичайно розраховується на квадратний метр площі поверхні тіла.

Гостра нелімфоцитарна лейкемія (ГНЛН)

Дорослим при гострій нелімфоцитарній лейкемії вводять із розрахунку 12 мг/м², внутрішньовенно, щоденно, протягом 3 днів у поєднанні з цитарабіном. Інша схема застосування при ГНЛЛ: у вигляді монотерапії або у поєднанні з іншими препаратами із розрахунку 8 мг/м², внутрішньовенно, щоденно протягом 5 днів.

Гострий лімфолейкоз (ГЛЛ)

При застосуванні препарату у вигляді монотерапії при ГЛЛ дозу для дорослих встановлюють із розрахунку 12 мг/м² внутрішньовенно щоденно протягом 3 днів; для дітей: з розрахунку 10 мг/м² внутрішньовенно щоденно протягом 3 днів.

Всі ці схеми використання препарату повинні бути застосовані з урахуванням гематологічного статусу хворого, а також доз інших цитотоксичних препаратів, що призначається при комбінованому лікуванні.

Побічна дія. Тяжка мієлосупресія і кардіотоксичність є основними побічними ефектами. Інші побічні ефекти: облісіння, оборотне у більшості хворих; сильна нудота і блювання; запалення слизових оболонок, звичайно слизової оболонки порожнини рота, яка виникає через 3-10 днів від початку лікування; езофагіт і діарея; жар, озноб, шкірний висип; підвищення рівнів печінкових ферментів і білірубину приблизно в 20-30% випадків. Тяжкі, іноді летальні інфекції, пов'язані із застосуванням одного ідарубіцину або у поєднанні з цитарабіном. Ідарубіцин може надати червоного забарвлення сечі протягом 1-2 днів після введення. Хворих слід попередити, щоб вони не хвилювалися з цього приводу.

Протипоказання. ІДАЛІК® не слід призначати хворим з тяжкими ураженнями нирок і печінки, а також хворим з невстановленими інфекціями, в періоди вагітності та годування груддю.

Передозування. Можна припустити, що дуже високі дози ідарубіцину призведуть до розвитку гострої кардіотоксичності у перші 24 години і тяжкої мієлосупресії протягом 1-2 тижнів. У цей період слід призначити підтримуючу терапію як основний метод лікування, використовуючи при цьому такі засоби, як переливання крові і догляд за хворим, що допоможе уникнути розвитку рецидиву.

Розвиток пізньої серцевої недостатності спостерігався при застосуванні антрациклінів протягом декількох місяців після передозування. Необхідно встановити пильне спостереження за хворими при появі ознак серцевої недостатності і розпочати лікування, використовуючи традиційні методи.

Особливості застосування. При лікуванні ідарубіцином потребується пильне спостереження за хворими і систематичний контроль лабораторних показників. Необхідно проводити посилену підтримуючу терапію хворих старше 55 років під час апластичної фази. При вторинній гіперурикемії внаслідок швидкого лізису лейкемічних клітин треба встановити спостереження за рівнями сечової кислоти в крові і призначити відповідну терапію при розвитку гіперурикемії. Відповідних заходів для боротьби з будь-якими системними інфекціями слід вживати до початку лікування.

Екстравазація у місці внутрішньовенної ін'єкції ідарубіцину може спричинити тяжкий локальний некроз тканини. Ризик розвитку тромбофлебиту може бути зведений до мінімуму при дотриманні рекомендацій щодо введення препарату. Відчуття гострого болю або печіння у місці введення препарату свідчить про екстравазацію, що почалася. При цьому слід негайно припинити вливання і продовжити його в іншу вену.

ІДАЛІК® слід застосовувати під безпосереднім спостереженням спеціалістів, які мають досвід роботи у

сфері застосування хіміотерапії при лейкемічних захворюваннях. Препарат не слід призначати хворим, які мають в анамнезі депресію кісткового мозку, пов'язану з раніше застосованою лікарською терапією або радіотерапією, якщо ризик лікування не виправдовується успішними результатами. Серцева недостатність в анамнезі, а також раніше проведене лікування антрациклінами при високих сумарних дозах, або іншими потенційно кардіотоксичними засобами є факторами ризику кардіотоксичності, що спричиняється ідарубіцином. Плануючи застосування ідарубіцину для лікування таких хворих, слід ретельно оцінити користь для них від терапії ідарубіцином.

Подібно до більшості цитотоксичних препаратів ідарубіцин виявляє мутагенні та канцерогенні властивості при використанні його у щурів.

Кістковий мозок

Ідарубіцин дуже пригнічує кістковий мозок. Мієлосупресія, головним чином лейкопенія, відмічається у всіх хворих, які отримують терапевтичну дозу даного препарату, у зв'язку з чим необхідний пильний контроль гематологічного статусу, включаючи гранулоцити, еритроцити і тромбоцити. Необхідно використовувати лабораторне обладнання і базові ресурси, які уможливають контроль переносимості препарату і забезпечують безпеку від токсичної дії препарату. Необхідно також забезпечити умови швидкого і ефективного усунення кровотечі і/або лікування тяжкої інфекції.

Дія на серце

Міокардіальна токсичність, яка виявляється у вигляді застійної серцевої недостатності з можливим летальним кінцем, гостра, небезпечна для життя аритмія та інші кардіоміопатії можуть розвинути під час лікування або через декілька тижнів після припинення лікування. При цьому проводиться така терапія: дигіталізація, діуретики, обмеження прийому натрію і постільний режим. Під час лікування слід встановити пильне спостереження за функцією серця з метою зведення до мінімуму ризику кардіотоксичності, характерної і для інших антрациклінових препаратів. Ризик кардіотоксичності збільшується після опромінення медіастинально-перикардіальної ділянки в процесі супутнього або попереднього лікування або після лікування іншими потенційно кардіотоксичними препаратами, а також у хворих в особливих клінічних ситуаціях (анемія, депресія кісткового мозку, інфекції, лейкемічний перикардит і/або міокардит).

Оскільки надійні методи прогнозування гострої застійної серцевої недостатності відсутні, спричинену антрацикліновими препаратами кардіопатію, як правило, діагностують за стійким зниженням вольтажу QRS, надмірним збільшенням систолічного інтервалу (PEP/LVET), а також за зниженням фракції викиду лівого шлуночка (LVET) у порівнянні з вихідними значеннями (до лікування).

Електрокардіограму або ехограму, а також визначення функції викиду лівого шлуночка слід проводити до початку і під час лікування ідарубіцином. Ранній клінічний діагноз ураження міокарда, зумовленого лікарськими препаратами, має істотне значення для успішної фармакотерапії.

Оцінка функції печінки і нирок.

Оскільки порушення функції печінки і/або нирок може вплинути на розподіл ідарубіцину, необхідно контролювати їх традиційними клініко - лабораторними методами (з використанням показників сироваткового білірубину і сироваткового креатиніну) до і під час лікування. У ряді клінічних досліджень фази III лікування не проводили, якщо сироваткові рівні білірубину і/або креатиніну перевищували 2 мг %. При застосуванні інших антрациклінів звичайно дозу знижують на 50 %, якщо рівні білірубину і креатиніну коливаються в межах 1,2-2 мг %.

Застережні заходи

Пропонуються такі рекомендації як заходи захисту, що стосуються всіх цитотоксичних препаратів.

- Необхідно організувати навчання персоналу кваліфікованому володінню технічними прийомами при роботі з препаратом;
- від роботи з препаратом слід звільнити вагітних;
- персонал, що працює з препаратом, повинен користуватися захисним одягом (захисні окуляри, халати, рукавички і маски для одноразового використання);
- для приготування розчину слід використовувати спеціально відведене місце (перевагу віддають

Сторінка 4 з 4. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
вертикальній системі ламінарного потоку). Слід оберегти відкриті поверхні робочого місця, накриваючи їх поглинальним папером на пластмасовій підкладці одноразового використання;

- всі предмети, що використовуються для приготування розчинів препарату, а також санітарної обробки, включаючи рукавички, необхідно помістити в сміттєві мішки для відходів підвищеної небезпеки, які спалюють при високих температурах.

У разі розхлюпування або витоків препарату необхідно провести оброблення слабким розчином хлорнуватисто-кислого натрію (1% активного хлору). Матеріалом, який використано при обробленні, слід розпорядитися, як вказано вище.

Слід відмовитися від будь-якого невикористаного розчину.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. ІДАЛІК® є сильним мієлосупресантом і можна припустити, що схеми комбінованої хіміотерапії, які включають інші препарати аналогічної дії, призведуть до адитивних мієлосупресивних ефектів.

Слід уникати контакту препарату з будь-яким розчином з лужним рН, оскільки це може призвести до руйнування препарату.

ІДАЛІК® не можна змішувати з гепарином через можливе утворення осаду. Не рекомендується також змішувати його з будь-якими іншими препаратами.

Умови та термін зберігання. Зберігають у прохолодному, сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці, при температурі 2°C-6°C. Термін придатності -1,5 року.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 5 або по 10 мл у флаконах №10 або №1, в коробці з картону.

Виробник: ЗАТ „Біолік”.

Адреса: Україна, 61070, м. Харків, Помірки,70.